·综述与专论·

胰腺癌靶向治疗及免疫治疗的研究新进展

阮万百[1,2]，李俊峰[1]，尹艳梅[1]，彭磊[1]，朱克祥[3*]

1.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一临床医学院
2.730000 甘肃省兰州市，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肝胆外科
3.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一医院普外科
*通信作者：朱克祥，副教授；E-mail：flexzhu6910@163.com

【摘要】 胰腺癌恶性程度高，患者整体预后差。目前缺乏有效的早期检测手段，多数患者确诊时已处于局部进展期或已发生远处转移，加之其独特的肿瘤微环境使得传统治疗模式（手术、放疗和化疗）遇到了瓶颈。本文系统、全面探讨了国内外有关胰腺癌治疗的最新进展，并通过梳理相关文献，总结了胰腺癌靶向治疗及免疫治疗的相关研究。本文表明，随着基因测序和多组学研究的不断深入，人们对胰腺癌的分子机制和基因表达谱有了更深入了解，更多信号通路和可作用靶点被发现，相应的靶向治疗和免疫治疗药物也越来越多，胰腺癌的治疗模式正逐渐从传统的"一刀切"方式向更加精准的个体化治疗转变，为胰腺癌治疗带来新的曙光。本文能够为针对胰腺癌靶向及免疫治疗的进一步研究提供新思路。

【关键词】 胰腺癌；肿瘤微环境；靶向治疗；免疫治疗；综述
【中图分类号】 R 735.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0195

Research Progress of Targeted Therapy and Immunotherapy for Pancreatic Cancer

RUAN Wanbai[1,2]，*LI Junfeng*[1]，*YIN Yanmei*[1]，*PENG Lei*[1]，*ZHU Kexiang*[3*]
1.The First Clinical Medical College of Lanzhou University，Lanzhou 730000，China
2.Hepatobiliary Surgery Department，the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA，Lanzhou 730000，China
3.Department of General Surgery，the First Hospital of Lanzhou university，Lanzhou 730000，China
**Corresponding author：ZHU Kexiang，Associate professor；E-mail：flexzhu6910@163.com*

【Abstract】 Pancreatic cancer is a highly malignant disease with a poor prognosis. Currently，there is a lack of effective early detection methods，resulting in most patients being diagnosed at an advanced stage or with distant metastasis. Furthermore，the unique tumor microenvironment poses challenges for traditional treatment modalities such as surgery，radiotherapy，and chemotherapy. This article provides a comprehensive review of the latest advancements in pancreatic cancer treatment both domestically and internationally. It also summarizes relevant literature on targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer. The article highlights that continuous developments in gene sequencing and multi-omics research have deepened our understanding of the molecular mechanisms and gene expression profiles associated with pancreatic cancer. Consequently，numerous signaling pathways and targets have been identified along with an array of targeted therapy and immunotherapy drugs. As a result，the treatment approach for pancreatic cancer is gradually shifting from a conventional 'one-size-fits-all' strategy to more precise individualized treatments，ushering in new possibilities for combating this disease. This study offers novel insights that can guide further research on targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer

【Key words】 Pancreatic cancer；Tumor microenvironment；Targeted therapy；Immunotherapy；Review

胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）占胰腺癌 90% 以上，是致命的恶性肿瘤之一，也是癌症相关死亡的主要原因之一，其 5 年生存率仅为 9%[1-2]。外科手术联合辅助化疗是目前 PDAC 达到治

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（22JR11RA023）
引用本文：阮万百，李俊峰，尹艳梅，等. 胰腺癌靶向治疗及免疫治疗的研究新进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0195.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
RUAN W B，LI J F，YIN Y M，et al. Research progress of targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

愈目的的主要治疗手段。局限性或临界可切除的 PDAC 占 10%~20%，通过手术干预，患者的 5 年生存率可以达到 15%~25%[3-4]。然而，由于缺乏早期检测手段，80% 的患者在诊断时已处于晚期，因此无法接受根治性手术[5]。同时，由于 PDAC 其独特的肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME），使用靶向药物治疗 PDAC 的多项大规模试验均未成功[6-8]。随着对 PDAC 生物学和遗传学认识的增加，新的靶向和免疫疗法可能在不久的将来用于 PDAC 患者。因此，本综述总结 PDAC TME 成分、靶向治疗以及免疫治疗的最新进展，希望为 PDAC 患者的治疗提供新思路。

1 胰腺癌 TME

PDAC 的 TME 正受到越来越多的关注，其主要由 PDAC 癌细胞、基质细胞以及细胞外成分构成。其中，胰腺星状细胞（pancreatic stellate cells，PSCs）、调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）以及肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）等是促进 PDAC 进展的主要基质细胞。这些细胞和癌细胞可以分泌多种物质，如在 TME 中起到重要作用的细胞外基质（extracellular matrix，ECM）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）、生长因子以及转化生长因子 β（TGF-β）等，从而为 TME 提供必要支持[9-10]。PDAC TME 在 PDAC 无效治疗和预后不佳方面起着重要作用。因此，越来越多的研究集中在 TME 的组成部分是否可以成为 PDAC 治疗的有效目标。同时，靶向基质细胞是重编程 PDAC TME 和潜在克服耐药的有前景的策略。

1.1 PSCs

PSCs 是一种类似于肝星状细胞的细胞，位于胰腺外分泌区并具有肌纤维母细胞的特征。处于静息状态的 PSCs 能够分泌多种 MMP 及其抑制蛋白，从而促进 ECM 的转换并保持正常组织结构；在 PDAC 中，多种因素会激活静息状态的 PSCs，例如白介素（IL）-1、IL-6、缺氧诱导因子（HIF）-1α 和 TGF-β，从而使其转化为类似于肌成纤维细胞的表型[11-12]。PSCs 是导致胰腺癌中结缔组织增生的主要细胞。许多研究显示，PSCs 能够通过多种信号通路，如 IL-6、sonic hedgehog 信号通路、维生素 D 受体通路和 CXCL12/CXCR4 通路等诱导结缔组织形成[13-15]。TANG 等[16]发现在激活的 PSCs 细胞中，半乳糖凝集素 -1 表达显著增强，其通过诱导 T 细胞凋亡和促进 Th2 细胞因子分泌来加剧免疫抑制现象，从而影响胰腺癌的 TME。此外，还有研究发现，PSCs 能够吸引其他免疫抑制细胞进入 TME 或者通过间接途径诱导免疫抑制细胞的形成，如 Tregs、MDSCs 等，从而发挥免疫抑制作用[17-18]。虽然 PSCs 与免疫逃避之间关系的探索仍处于早期阶段，但未来可能将 PSCs 视为提高 PDAC 免疫治疗效果的潜在靶点[19]。

1.2 Tregs

Tregs，又被称为抑制性 T 细胞，是一种特定类型的 T 细胞。在正常情况下，其通过抑制或减少效应 T 细胞的诱导和增殖来保持机体对自身抗原的耐受性，并预防自身免疫性疾病的发生[20]。在 PDAC 中，Tregs 能够通过多种方式来抑制肿瘤免疫以推动 PDAC 的进展。例如，Tregs 会释放一些具有抑制作用的细胞因子，如 IL-10 和 TGF-β，从而阻止效应 T 细胞的增殖；活化的 Tregs 通过分泌颗粒酶 B 和穿孔素直接诱导效应 T 细胞凋亡；此外，Tregs 还能够竞争获得抗原提呈的树突状细胞并减少 CD8+T 细胞活化所需的共刺激配体的表达[21-23]。因此，普遍认为 Tregs 是一种促进肿瘤发展的细胞类型，在 PDAC TME 中 Tregs 的浸润比例较高与 PDAC 的发展和预后不良相关。然而随着研究深入，Tregs 细胞在 PDAC 中的免疫抑制作用受到了质疑。ZHANG 等[24]研究发现，在 PDAC 的基因工程小鼠模型中去除 Tregs 细胞不能阻止免疫抑制，反而加速了肿瘤进展。这项研究表明，通过去除 Tregs，α- 平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）和癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）（PDAC 中产生 TGF-β 的关键来源之一）经历了重编程，并增加了对 MDSCs 的趋化因子分泌，从而促进肿瘤进展。提示，Tregs 重编程（而非减少）可能对 PDAC 治疗有益。此外 Tregs 与 CAFs 之间的串扰对胰腺癌免疫治疗的影响需要进一步研究。

1.3 MDSCs

在 PDAC 中，单核细胞和粒细胞前体向成熟髓细胞的分化被阻断，随之在肿瘤源性因子的刺激下分化为 MDSCs[25]。MDSCs 一般可分为两种亚型：粒细胞 MDSCs（granulocytic MDSCs，G-MDSCs）或多形核 MDSCs（polymorphonuclear MDSCs，PMN-MDSCs），与中性粒细胞具有表型相似性，占肿瘤相关 MDSCs 的 80% 以上；单核细胞 MDSCs（monocytic MDSCs，M-MDSCs），在表型上类似于单核细胞[26-27]。研究表明，MDSCs 主要分布于骨髓、脾脏、淋巴结、外周血和肿瘤组织中，并逐渐在 TME 中积累[27]。作为 PDAC 免疫抑制微环境的重要组成部分，MDSCs 可通过抑制淋巴细胞活性、募集 Tregs 和表达免疫抑制检查点分子，诱导自然杀伤细胞（NK 细胞）、CD4+ 和 CD8+T 细胞失活[28-29]。STROMNES 等[30]在基因工程小鼠模型中靶向清除 MDSCs 亚群 G-MDSC，导致活化的 CD8+T 细胞的聚集、PDAC 细胞的凋亡和肿瘤间质的重塑。此外，MDSCs 通常由一系列肿瘤分泌的因子包括 CXCR2

配体和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）募集到肿瘤，这可能为新的治疗方案提供了理论基础[25]。GARGETT等[31]利用体外建模发现GM-CSF信号阻断和化疗药物协同作用，抑制体外MDSCs的功能。由于对TME中效应淋巴细胞的抑制活性，MDSCs成为胰腺癌免疫治疗的主要屏障。针对MDSCs的各种治疗方法，包括免疫刺激佐剂、治疗性阻断MDSCs的动员和存活以及抗炎剂，正在临床前和临床研究中进行测试[30]。

1.4 TAMs

TAMs是PDAC TME中重要的炎性细胞。由于其高度的可塑性，TAMs能够展现多样化的功能和表型特征，并且由异质性细胞群体构成。根据活化机制，巨噬细胞可被划分为M1型和M2型。M1型巨噬细胞通过Toll样受体4和干扰素（IFN）-γ的激活，表达较高水平的IL-23、IL-12、MHC Ⅱ类分子以及诱导型一氧化氮合酶。这使得其具备协调Th细胞抗肿瘤免疫反应的能力；而M2型由CD4+T细胞分泌的IL-4和IL-13激活，表达较高水平的IL-10、TGF-β和精氨酸酶1，具有抗炎、促修复、促进肿瘤和抗寄生虫的能力[32]。此外，TAMs可以通过激活PSCs来促进结缔组织的增生。例如，M2型巨噬细胞可以利用PI3K-γ来推动PDAC纤维化、免疫抑制和转移[33]。体外共培养实验证明，巨噬细胞与星状细胞之间的相互作用是PDAC中结缔组织增生的重要组成部分[34]。同时，研究还发现，TAMs能够调节PSCs的功能。例如，TAMs可以通过刺激PSCs增殖和ECM分泌来促进结缔组织的生长[35]。此外，在缺氧条件下，巨噬细胞会被招募，并通过HIF-1诱导CCL2的分泌来激活PSCs，并加强其对促结缔组织增生作用[36]。总而言之，TAMs具有多种功能，在促进PDAC发展过程中扮演着重要角色。目前，巨噬细胞靶向治疗主要分为3个方向[37-39]：（1）抑制肿瘤募集巨噬细胞；（2）恢复巨噬细胞的抗肿瘤能力；（3）重编程巨噬细胞。

1.5 其他

中性粒细胞是天然免疫系统的主要参与者。在TME中，肿瘤相关中性粒细胞（tumor-associated neutrophils，TANs）分别被TGF-β和IFN-α极化成N1和N2两个亚群[40]。N1型中性粒细胞具有促炎作用并刺激CD8+T细胞的募集和活化，而N2型中性粒细胞释放肿瘤促进因子如MMP、中性粒细胞弹性蛋白酶、活性氧和氮等[41-43]。其中，N2型中性粒细胞占绝大多数，通过促进肿瘤细胞增殖、血管生成、组织重塑、免疫抑制和转移支持肿瘤进展[44]。因此，TANs的浸润被认为是大多数实体恶性肿瘤的不良预后因素。然而，最近有研究表明，TANs可表现出对包括PDAC在内肿瘤细胞的直接细胞毒性或抗体依赖性细胞毒性从而抑制肿瘤的生长和转移[45]。因此，TANs在PDAC中的特征仍然不清楚，而针对TANs的免疫疗法成为目前的研究热点[46-47]。

CAFs在其起源和功能方面均表现出显著的多样性。尽管大部分CAFs来源于肿瘤细胞周围成纤维细胞的激活和增殖，但有研究表明其也可能来自脂肪细胞、周细胞、骨髓间充质干细胞以及内皮细胞等[48]。在PDAC中，CAFs被认为起源于胰腺星状细胞，具有促进和抑制PDAC进展的双重作用[49-50]。ELYADA等[51]在PDAC的背景下，通过对小鼠和人类肿瘤的单细胞RNA测序分析，确定了3个不同的CAFs亚群：表达α-SMA并产生ECM的肌纤维母细胞CAFs、表达细胞因子和趋化因子（如IL-6）的炎症性CAFs以及一小群起源于间皮细胞的具有抗原提呈功能的CAFs。近年来，人们对CAFs在抑制和促进PDAC中的作用进行了深入的研究。虽然广泛靶向PDAC的CAFs尚未成功，但是鉴于CAFs的双重作用，其功能研究对于充分理解如何有效地重新编程和靶向具有十分重要的意义。

此外，PDAC细胞侵袭胰腺内神经称为神经周围浸润（perineural invasion，PNI），可促进疼痛和肿瘤扩散。虽然PNI在某些肿瘤类型中较为常见，但在PDAC中PNI发生率高（>80%）[52]。最近一项对PDAC切除术后长期生存者进行的分析表明，无PNI是生存期超过5年的唯一有利的独立预测因素，突显PNI在肿瘤进展中的有害作用[53]。对PDAC患者使用传统神经活性药物和神经外科干预措施的情况正在增加，通过对PDAC中肿瘤和神经系统之间的TME串扰的深入探索可以揭示延缓PDAC进展和有效缓解症状的新型治疗策略。

2 胰腺癌靶向治疗的研究进展

PDAC的发展是一个循序渐进的过程，从肿瘤前病变到PDAC的发展以基因突变积累为特征[54]。研究表明，癌基因柯尔斯顿大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue，KRAS）的突变激活以及抑癌基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A（Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A，CDKN2A）、TP53和SMAD家族成员4（Smad family member 4，SMAD4）的突变失活是PDAC的主要驱动基因[55]。

2.1 KRAS

90%的PDAC病例有KRAS基因突变[56]。研究表明，KRAS野生型患者的预后相对好于KRAS突变型患者[57]。KRAS非常难以直接抑制，传统上被认为是“不可药物化”的靶点。近年来，随着一系列生物有机化学的突破性进展，直接或间接靶向KRAS有前景的新分子激增。KRYSTAL-1（NCT03785249）是一项多队列1~2期研究，该研究正在评估将KRAS G12C抑制

剂阿达格拉西布单药治疗用于携带 KRAS G12C 突变的 PDAC 和其他肿瘤患者，其中 21 例 PDAC 患者的总体反应率为 33.3%（7/21），疾病控制率为 81%（17/21），中位无进展生存期为 5.4 个月（95%*CI*=3.9~8.2），中位总生存期为 8.0 个月（95%*CI*=5.2~11.8）[58-60]。CodeBreaK100（NCT03600883）也是一项 1~2 期试验，在既往接受过治疗的局部晚期或转移性 KRAS G12C 突变型 PDAC 患者中研究了索托拉西布（KRAS G12C 的另一种小分子抑制剂[61]）的疗效，38 例携带 KRAS G12C 突变的 PDAC 患者接受了索托拉西布治疗，总生存期为 6.9 个月（95%*CI*=5.0~9.1），无进展生存期 4.0 个月（95%*CI*=2.8~5.6）[62]。KRAS G12D 突变见于约 1/3 的 PDAC 患者[63]。WANG 等[64]设计出非共价、选择性 KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133。在 KRAS G12D 小鼠临床前肿瘤模型中，MRTX1133 可诱导肿瘤消退，减少肿瘤浸润的 MDSCs 细胞，增加 M1 样巨噬细胞，并增加肿瘤浸润的细胞毒性 T 细胞数量[65-66]。一项 1 期试验（NCT05737706）目前正在招募患者，研究 MRTX1133 在 KRAS G12D 晚期实体瘤中的应用。除了口服小分子外，其他 KRAS 靶向途径还包括疫苗和 miRNA 疗法[67-68]。此外，针对 KRAS 野生型 PDAC 患者（占所有 PDAC 病例的 4%~8%）的治疗靶点也有研究[69-70]。在 PDAC 中，表皮生长因子受体（Epidermal growth factor receptor，EGFR）常扩增，这与不良预后有关。一项Ⅲ期临床试验（NCT02395016）[71]在 92 例 KRAS 野生型晚期 PDAC 患者中比较了 EGFR 抑制剂尼妥珠单抗联合吉西他滨与吉西他滨单药治疗的效果，结果显示，联合治疗组的中位总生存期和无进展生存期均显著长于吉西他滨单药治疗组（10.9 与 8.5 个月，*P*=0.025）。提示，在 KRAS 野生型 PDAC 患者亚群中，EGFR 抑制可能改善患者预后。

2.2 CDKN2A

CDKN2A 是位于染色体 9p21 上的显性遗传基因，编码两种蛋白：p16 和 p14ARF，可通过抑制 CDK4 和 CDK6 的活性使细胞周期 G1/S 期的转变受到阻滞[72]。CDK4/6 是 CDKN2A 缺陷肿瘤的潜在治疗靶点[73]。大约 60% 的 PDAC 患者携带 CDKN2A 突变，比值比为 12.33，表明 CDKN2A 种系突变与 PDAC 的高风险相关[74]。目前，有 3 种 CDK4/6 抑制剂（帕博西尼、阿贝西利、瑞博西尼）已用于乳腺癌的治疗[75]。虽然，CDK4/6 抑制剂的疗效也已在 PDAC 临床前模型中得到证实[76]，但其在 PDAC 的临床评估中却未显示出应有的疗效。如，在一项Ⅱ期试验（NCT02981342）中，阿贝西利单独治疗或与 PI3K 抑制剂 LY3023414 联合治疗并未显示出总生存期的显著改善。瑞博西尼联合 mTOR 抑制剂依维莫司的Ⅰ期评估（NCT02985125）也没有出现显著的临床效果。最近，GOODWIN 等[77]进一步评估了 CDK4/6 作为 PDAC 的有效治疗靶点，发现 ERK 抑制有效地增强了 CDK4/6 抑制剂的细胞毒性。此外，他们还进行了 CRISPR-Cas9 功能丧失筛选以确定新的协同组合，进一步使胰腺癌对 CDK4/6 抑制敏感，但其临床疗效还需今后更深入的研究。

此外，对于 CDKN2A 突变携带者的监测建议，目前尚未达成明确共识，但 2020 年国际胰腺筛查联盟的最新指南建议，不论家族史如何，对 CDKN2A 突变携带者每年应进行超声内镜或磁共振成像检查[78]。

2.3 TP53

TP53 基因即 P53，定位于第 17 号染色体，是一种调节多种基因表达的转录因子，其生物学功能包括：通过诱导 P21（与 TP53 共同构成细胞周期 G1 检查点）表达抑制细胞增殖、通过刺激 Bax 表达促进肿瘤细胞凋亡、维持遗传稳定性以及抑制肿瘤血管生成等[79]。TP53 是 PDAC 中最常见的失活肿瘤抑制因子，约 70% 的 PDAC 患者存在 TP53 基因改变[74]。TP53 再激活剂包括胱抑素靶向药物（如 CP-31398 和 APR-246）、Zn2+ 螯合剂（如 COTI-2）和其他可能稳定 TP53、帮助 TP53 折叠或抑制异常 TP53 聚集的蛋白质[80]。其中，COTI-2 在 TP53 突变的鳞状细胞癌中表现出一定疗效[81]，而 COTI-2 对包括 PDAC 在内的多种实体肿瘤的临床试验正在进行中（NCT02433626）。此外，上述这些再激活剂是否能改善 TP53 突变型 PDAC 患者的预后需要进一步研究来证实。

除了激活外，抑制鼠双微体 2（Murine double minute 2，MDM2）是靶向 TP53 突变型肿瘤的另一种新兴策略。研究表明，P62-NRF2-MDM2 轴参与肿瘤进展和编程，MDM2 通过直接相互作用或泛素依赖性降解拮抗 P53[82]。因此，抑制 MDM2 可能增加 TP53 的活性，抑制 TP53 突变型肿瘤进展[83]。最近的临床前研究已经证实了 MDM2 抑制剂如 Nutlin、MA242、SP141 和 MI-319 在体外和体内的疗效[84-86]。然而，目前尚缺乏 MDM2 抑制剂治疗 TP53 突变型 PDAC 患者的临床试验。

2.4 SMAD4

SMAD4，位于染色体 18q21.1，于 1996 年在人类 PDAC 中作为抑癌基因被首次发现[87]。约 40% 的 PDAC 患者携带 SMAD4 突变[74]。然而，目前有关 SMAD4 的缺失对 PDAC 的影响存在争议。ANDREW 等[88]对 119 例 PDAC 患者中 SMAD4 表达与总生存率之间的关系进行研究，发现 SMAD4 表达缺失与行胰腺切除术患者中位生存率的提高显著相关（13.6 与 6.4 个月，*P*=0.025 7）。相反，WANG 等[89]研究表明，SMAD4 缺失显著增加了 PDAC 细胞株和小鼠模型对放疗的抵抗，这种放射敏感性的降低与活性氧的产生和自噬诱导

有关。

此外，考虑 SMAD4 缺失情况下 TGF-β 信号通路对 PDAC 的进展和转移起促进作用，因此针对 TGF-β 的靶向治疗策略可能为 PDAC 患者提供一种全新的临床治疗途径。HONG 等[90]研究表明，TGF-β 信号抑制剂 Vactosertib（又称 TEW-7197），联合伊立替康脂质体和 5-FU 可抑制 PDAC 细胞的迁移和侵袭，显著改善 PDAC 动物模型的生存结局。此外，合成致死性是针对 SMAD4 缺失的另一个潜在治疗策略，因为 SMAD4 的缺失通常伴随线粒体苹果酸酶 2（mitochondrial malic enzymes 2，ME2）（是与 ME3 一起维持线粒体中 NADPH 合成的管家基因）的缺失。抑制 ME3 可显著减缓 ME2 缺失的 PDAC 细胞的生长和增殖，表明靶向 ME3 的化合物是治疗 SMAD4 突变患者有希望的方法[91]。因此，针对 SMAD4 缺失在 PDAC 发病机制中的作用以及其有效的靶向治疗策略还需要更广泛的研究。

2.5 其他

Claudin 18.2 是一种紧密连接蛋白，在胃癌和胰腺癌中过表达。QI 等[92]在 37 例既往接受过治疗的 Claudin 18.2 阳性胃肠道恶性肿瘤（包括 PDAC）患者中，对 Claudin 18.2 特异性嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor，CAR）T 细胞治疗开展的Ⅰ期试验（NCT03874897）的中期结果显示，总体反应率和疾病控制率分别为 48.6% 和 73.0%。SHITARA 等[93]和 SHAH 等[94]在针对 Claudin 18.2 阳性胃癌和胃食管结合部癌患者的 SPOTLIGHT（NCT03504397）和 GLOW（NCT03653507）3 期试验中，唑贝妥昔单抗（靶向 Claudin 18.2 的单克隆抗体）联合化疗已显示出有前景的结果，观察到总生存期和无进展生存期的改善。在 Claudin 18.2 阳性转移性 PDAC 患者中，吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇联合或不联合唑贝妥昔单抗的随机Ⅱ期研究（NCT03816163）正在进行中。此外，PT886 是靶向 Claudin 18.2 和 CD47 的双特异性抗体，一项Ⅰ期研究（NCT05482893）正在不可切除或转移性胃癌、胃食管结合部癌和 PDAC 患者中研究 PT886。

神经紧张素受体 1（Neurotensin receptor 1，NTR1）在 PDAC 中过表达，而在正常胰腺组织中不表达。BAUM 等[95]对 6 例其他治疗方法无效的晚期 PDAC 患者进行 NTR1 拮抗剂 174Lu-3BP-227 的挽救性放射性药物治疗，其中 1 例患者得到部分缓解。同样，整合素 αvβ5 在人 PDAC 中高表达，但在健康组织中不表达[96]。一项非随机Ⅰ期研究在 31 例初治转移性 PDAC 患者中评估了 CEND-1（一种靶向 αv 整合素的肿瘤归巢小肽）与吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇共给药的效果，结果显示：有效人群（n=29）的总体反应率为 59%（95%CI=39~77），无进展生存期为 9.7 个月（95%CI=6.2~11.6），中位总生存期为 13.2 个月（95%CI=9.7~22.5）[97]。

3 胰腺癌免疫治疗的研究进展

3.1 免疫检查点阻断疗法

免疫检查点蛋白是调节宿主免疫应答的关键分子，通过释放共刺激或抑制信号，在免疫应答中发挥重要作用，以维持免疫系统的平衡和正常功能。目前较多的研究主要集中在免疫检查点：程序性细胞死亡蛋白质 1（programmed cell death protein 1，PD-1）及其配体程序性细胞死亡配体 1（programmed cell death ligand 1，PDL-1）和负性调节 T 细胞功能的细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte antigen-4，CTLA-4）。30%~40% 的 PDAC 患者 PD-L1 阳性表达，并且与肿瘤浸润淋巴细胞（尤其是 CD8+ 细胞）低表达和不良预后相关[98-99]。

根据目前的研究，除了高度微卫星不稳定 / 错配修复缺陷（Microsatellite instability/mismatch repair，MSI-H/dMMR）分子亚型患者（约占 <1% 的 PDAC 病例[100]）和有生殖细胞系同源重组缺陷（Homologous recombination deficiency，HRD）的患者之外，在未经选择的患者中，免疫检查点抑制剂单独治疗 PDAC 未显现明确的治疗效果[101]。例如，一项Ⅱ期试验（NCT02558894）[102]在 65 例既往接受过治疗的转移性 PDAC 患者中评估了度伐利尤单抗（抗 PD-L1 单克隆抗体）联用或不联用替西木单抗（抗 CTLA-4 单克隆抗体），结果显示，联合治疗的总体反应率为 3.1%（95%CI=0.08~16.22），单药治疗的总体反应率为 0（95%CI=0~10.58）。另一项回顾性研究纳入了 12 例接受伊匹木单抗（抗 CTLA-4 单克隆抗体）和纳武利尤单抗（抗 PD-1 单克隆抗体）联合治疗的晚期 HRD 化疗难治性 PDAC 或胆道癌患者，结果显示，4 例患者在接受双检查点阻断治疗后达到完全缓解，其中 3 例在 2 年后停止了治疗，并且没有疾病进展的证据[101]。此外，还有不少研究将检查点抑制剂与其他疗法联合，使 PDAC 对检查点阻断治疗敏感。例如，YANG 等[103]研究表明，泛素特异性蛋白酶 8 抑制剂可以提高靶向 PDL-1 的 PDAC 患者对免疫治疗的敏感性。DUAN 等[104]发现靶向 CAFs 中的微纤维相关蛋白 5 通过重塑基质使 PDAC 对基于 PD-L1 的免疫疗法产生协同作用。LI 等[105]发现，抗 IL-8 抗体在人源化 PDAC 小鼠模型中激活髓系细胞并增强抗 PD-1 抗体的抗肿瘤活性。

因此，当前的研究重点在于阐明检查点抑制剂治疗抵抗的机制，并为提高治疗效果和延长生存建立解决方案。同时，检查点抑制剂与其他疗法的联合治疗，代表了未来 PDAC 的一种新的治疗策略。

3.2 抗肿瘤疫苗

疫苗接种是肿瘤免疫治疗的选择之一，近年来发展迅速，并取得了显著的效果。肿瘤疫苗包括全细胞疫苗、多肽疫苗、树突状细胞疫苗、DNA 疫苗（质粒疫苗、病毒疫苗、细菌载体疫苗和重组酵母疫苗）和 mRNA 疫苗等[106]。治疗性疫苗旨在释放大量的肿瘤抗原，以诱导肿瘤特异性免疫应答。GV1001 是一种来源于 hTERT（一种在 PDAC 中过表达的酶）的多肽疫苗。MIDDLETON 等[107]进行的一项 3 期试验（TELOVAC）评估了吉西他滨 + 卡培他滨联合化疗方案加用 GV1001 对比吉西他滨 + 卡培他滨单独化疗方案的疗效与安全。该试验纳入了 1 062 例未经治疗的局部晚期或转移性 PDAC 患者，结果显示化疗联合 GV1001 并不能提高总生存期[107]。而 JO 等[108]的一项 3 期试验在嗜酸性粒细胞趋化因子升高的患者中评估了 GV1001 联合化疗的疗效，对照组患者仅接受吉西他滨和卡培他滨治疗，其结果显示，试验组和对照组的中位总生存期分别为 11.3 个月和 7.5 个月（P=0.021）。提示血清中嗜酸性粒细胞趋化因子水平较高的 PDAC 患者使用化疗联用 GV1001 可能改善其预后。

此外，近期研究表明，大多数 PDAC 实际上比之前预测的含有更多的新抗原[109-110]。而且，对 PDAC 长期幸存者的研究发现，新抗原可能刺激 PDAC 中的 T 细胞[110]。因此，递送新抗原的策略可能会诱导新抗原特异性 T 细胞，从而改善患者预后。例如，ROJAS 等[110]从手术切除的 PDAC 肿瘤中实时合成了一种个性化的 mRNA 新抗原疫苗 Autogene cevumeran（又称 BNT122），其通过静脉注射给药，通过脂质纳米颗粒进行递送，Ⅰ期临床试验（NCT04161755）结果显示：将 BNT122 与阿替利珠单抗（抗 PD-L1 单抗）和改良版的四药化疗方案 mFOLFIRINOX（亚叶酸、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂）联用，能够诱发大量的 T 细胞活性，并且当中位随访 18 个月时，可评估的疫苗应答者（n=8）与无应答者（n=8）相比，有较长的无复发生存期（中位数分别为未达到和 13.7 个月，HR=0.08，95%CI=0.01~0.4，P=0.003）。同时，一项随机Ⅱ期试验（IMCODE003）（NCT05968326）正在招募手术切除后的 PDAC 患者，评估 mFOLFIRINOX 联合或不联合 BNT122 的疗效。

3.3 过继细胞治疗

过继细胞治疗包括自体免疫细胞的体外扩增和回输，通过调节并增加肿瘤患者的免疫功能，有效克服肿瘤免疫逃逸机制。如，嵌合抗原受体 T（CAR-T）细胞疗法通过白细胞分离术从患者体内采集淋巴细胞，随后对这些细胞进行基因修饰，使它们能够表达针对肿瘤特异性抗原的受体，然后回输给患者，其代表了目前最有前景的过继细胞治疗策略之一[111]。Claudin 18.2 在 50%~70% 的 PDAC 中过表达。一项Ⅰ期研究（NCT03159819），共纳入 12 例 Claudin18.2 阳性转移性腺癌患者（包括胃癌 7 例，PDAC 5 例），患者首先接受了 1~5 个周期用或不用白蛋白结合型紫杉醇进行的淋巴细胞耗损预处理，之后接受了 CAR-Claudin18.2 T 细胞输注治疗。其结果显示：总体无严重不良反应，1 例胃癌患者完全缓解，3 例部分缓解（2 例胃腺癌和 1 例 PDAC），客观有效率为 33.3%。另一项Ⅰ期实验（NCT01897415）[112]纳入 6 例化疗难治性 PDAC 患者，对外周递送一种 mRNA CAR-T 细胞进行了安全性和有效性评估，最终结果显示：无剂量限制性毒性，3 例患者的肿瘤总代谢活性体积保持稳定，1 例患者肿瘤总代谢活性体积下降了 70%。提示这种 mRNA CAR-T 细胞具有潜在的抗肿瘤活性。然而，CAR-T 细胞免疫疗法在实体癌中也面临着一些重要的挑战[113]，包括：缺乏独特的肿瘤靶抗原、CAR-T 细胞向肿瘤部位的转运有限、肿瘤异质性和抗原丢失，以及严重的免疫抑制肿瘤微环境。因此，目前涉及 CAR-T 治疗 PDAC 的临床前研究主要集中在 CAR-T 细胞工程的改进和优化。利用 CAR-T 细胞疗法治疗 PDAC 的相关领域仍将是未来的研究热点[114]

3.4 其他

溶瘤病毒指在各种恶性肿瘤中作为治疗剂的天然或经基因修饰的病毒，这些病毒可以直接作用导致癌细胞溶解，也可以间接改变 TME 促进癌症消退[115]。如，LIU 等[116]将鼠 OX40L（T 细胞共刺激受体配体）插入单纯疱疹病毒 1 型（Herpes simplex virus-1，HSV-1）中，设计了一种基于 HSV-1 表达 OX40L 的小鼠溶瘤病毒（Murine OX40L-expressing oncolytic virus，OV-mOX40L），后续研究发现，OV-mOX40L 可以将免疫抑制的肿瘤免疫微环境转化为更激活的状态，重塑基质，增强 T 细胞应答，最终延长了 PDAC 小鼠的生存期。NELSON 等[117]基于 PDAC 小鼠模型的研究表明，自然杀伤性 T 细胞免疫疗法联合表达 IL-15 的溶瘤病毒疗法和 PD-1 阻断介导了肿瘤消退。

此外，人们越来越关注微生物组在调节 PDAC 化疗疗效和免疫 TME 中的作用。NEJMAN 等[118]对来自 7 种肿瘤类型（包括 PDAC）的 1 010 个肿瘤样本的肿瘤微生物组进行的特征分析表明，肿瘤内细菌主要位于细胞内，并且存在于癌症和免疫细胞中。RIQUELME 等[119]在手术切除的 PDAC 患者中比较了短期生存（short-term survival，STS）（生存不到 5 年）和长期生存（long-term survival，LTS）（生存超过 5 年）者的肿瘤微生物组。与 STS 相比，从 LTS 切除的 PDAC 肿瘤具有更高的微生物多样性和 CD8+T 细胞密度。此外，研究者从有可

能 STS 的 PDAC 患者、接受 PDAC 切除术后生存期超过5年的患者以及健康对照者三组人群中获取粪便样本，并通过灌胃的方式将粪便样本转入之前接受过抗生素治疗的小鼠体内，在粪便菌群移植后，小鼠接受原位移植 PDAC 细胞系。后续研究显示，与接受来自健康对照（P=0.02）和有可能 STS 的 PDAC 患者（P<0.001）的粪便菌群移植组相比，接受来自 PDAC LTS 者的粪便菌群移植组的肿瘤生长显著减少，且 CD8+T 细胞数量增高。总之，这些临床前研究结果提示，调节 PDAC 中的瘤内细菌可能增强化疗疗效和抗肿瘤免疫应答。

4 小结

PDAC 患者具有诊断晚、治疗反应差、预后差等特点。传统的治疗方法如手术、化疗、放疗仅能获得有限的疗效。虽然靶向治疗和免疫治疗正在成为各种其他实体肿瘤的主要治疗手段，但目前在 PDAC 中还没有一线的非化疗选择[120]。众多研究表明，PDAC 难治性的主要原因在于其 TME 的低免疫细胞浸润、强免疫抑制、高异质性和高基质密度特征，使得 PDAC 对大多数靶向治疗和免疫治疗的反应不佳，而被定义为“冷肿瘤”。因此，将“冷肿瘤”转化为可靶向的“热肿瘤”是目前 PDAC 免疫治疗的重要努力方向之一。然而，这一过程需要足够的靶点，如免疫检查点分子和高质量的肿瘤抗原。此外，靶向 TME 内的免疫抑制性细胞是开发新的 PDAC 免疫治疗方法的活跃研究领域。同时，联合靶向治疗及免疫治疗的策略在针对 PDAC 的多项临床前或早期临床研究中取得良好的效果。所以，对 PDAC TME 更深入的研究以及联合治疗策略的不断探索，必将为 PDAC 患者的有效治疗和获得更好的预后带来希望。

作者贡献：阮万百负责文章构思与设计，并查阅文献、起草和撰写文章；李俊峰、尹艳梅、彭磊修订论文格式、文章结构及文章重要论点；朱克祥予以指导性意见并对最终文稿的内容进行审阅。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］LEE A Y L，DUBOIS C L，SARAI K，et al. Cell of origin affects tumour development and phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma［J］. Gut，2019，68（3）：487-498. DOI：10.1136/gutjnl-2017-314426.

［2］MIZRAHI J D，SURANA R，VALLE J W，et al. Pancreatic cancer［J］. Lancet，2020，395（10242）：2008-2020. DOI：10.1016/s0140-6736（20）30974-0.

［3］STROBEL O，NEOPTOLEMOS J，JÄGER D，et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery［J］. Nat Rev Clin Oncol，2019，16（1）：11-26. DOI：10.1038/s41571-018-0112-1.

［4］CONROY T，PFEIFFER P，VILGRAIN V，et al. Pancreatic cancer：ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis，treatment and follow-up［J］. Ann Oncol，2023，34（11）：987-1002. DOI：10.1016/j.annonc.2023.08.009.

［5］GOBBI P G，BERGONZI M，COMELLI M，et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer［J］. Cancer Epidemiol，2013，37（2）：186-190. DOI：10.1016/j.canep.2012.12.002.

［6］VAN CUTSEM E，TEMPERO M A，SIGAL D，et al. Randomized phase III trial of pegvorhyaluronidase Alfa with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with hyaluronan-high metastatic pancreatic adenocarcinoma［J］. J Clin Oncol，2020，38（27）：3185-3194. DOI：10.1200/JCO.20.00590.

［7］TEMPERO M，OH D Y，TABERNERO J，et al. Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine for first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma：phase III RESOLVE study［J］. Ann Oncol，2021，32（5）：600-608. DOI：10.1016/j.annonc.2021.01.070.

［8］HECHT J R，LONARDI S，BENDELL J，et al. Randomized phase III study of FOLFOX alone or with pegilodecakin as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer that progressed after gemcitabine（SEQUOIA）［J］. J Clin Oncol，2021，39（10）：1108-1118. DOI：10.1200/JCO.20.02232.

［9］HUBER M，BREHM C U，GRESS T M，et al. The immune microenvironment in pancreatic cancer［J］. Int J Mol Sci，2020，21（19）：7307. DOI：10.3390/ijms21197307.

［10］DOUGAN S K. The pancreatic cancer microenvironment［J］. Cancer J，2017，23（6）：321-325. DOI：10.1097/PPO.0000000000000288.

［11］CHAKKERA M，FOOTE J B，FARRAN B，et al. Breaking the stromal barrier in pancreatic cancer：advances and challenges［J］. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2024，1879（1）：189065. DOI：10.1016/j.bbcan.2023.189065.

［12］ZHAO T S，XIAO D，JIN F J，et al. ESE3-positive PSCs drive pancreatic cancer fibrosis，chemoresistance and poor prognosis via tumour-stromal IL-1β/NF-κB/ESE3 signalling axis［J］. Br J Cancer，2022，127（8）：1461-1472. DOI：10.1038/s41416-022-01927-y.

［13］NAKASHIMA H，NAKAMURA M，YAMAGUCHI H，et al. Nuclear factor-kappaB contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer［J］. Cancer Res，2006，66（14）：7041-7049. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-05-4588.

［14］KONG W J，LIU Z S，SUN M N，et al. Synergistic autophagy blockade and VDR signaling activation enhance stellate cell reprogramming in pancreatic ductal adenocarcinoma［J］. Cancer Lett，2022，539：215718. DOI：10.1016/j.canlet.2022.215718.

［15］MALIK S，WESTCOTT J M，BREKKEN R A，et al. CXCL12 in pancreatic cancer：its function and potential as a therapeutic drug target［J］. Cancers，2021，14（1）：86. DOI：10.3390/cancers14010086.

［16］TANG D，YUAN Z X，XUE X F，et al. High expression of Galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in

pancreatic cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 130 (10): 2337-2348. DOI: 10.1002/ijc.26290.

[17] LUNARDI S, LIM S Y, MUSCHEL R J, et al. IP-10/CXCL10 attracts regulatory T cells: implication for pancreatic cancer [J]. Oncoimmunology, 2015, 4 (9): e1027473. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1027473.

[18] MACE T A, AMEEN Z, COLLINS A, et al. Pancreatic cancer-associated stellate cells promote differentiation of myeloid-derived suppressor cells in a STAT3-dependent manner [J]. Cancer Res, 2013, 73 (10): 3007-3018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4601.

[19] WANG R Z, HONG K Z, ZHANG Q Y, et al. A nanodrug simultaneously inhibits pancreatic stellate cell activation and regulatory T cell infiltration to promote the immunotherapy of pancreatic cancer [J]. Acta Biomater, 2023, 169: 451-463. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.08.007.

[20] GYORI D, LIM E L, GRANT F M, et al. Compensation between CSF1R+ macrophages and Foxp3+ Treg cells drives resistance to tumor immunotherapy [J]. JCI Insight, 2018, 3 (11): e120631. DOI: 10.1172/jci.insight.120631.

[21] LI C X, JIANG P, WEI S H, et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects [J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1): 116. DOI: 10.1186/s12943-020-01234-1.

[22] SEIFERT A M, EYMER A, HEIDUK M, et al. PD-1 expression by lymph node and intratumoral regulatory T cells is associated with lymph node metastasis in pancreatic cancer [J]. Cancers, 2020, 12 (10): 2756. DOI: 10.3390/cancers12102756.

[23] KRYCZEK I, WEI S, ZOU L H, et al. Cutting edge: induction of B7-H4 on APCs through IL-10: novel suppressive mode for regulatory T cells [J]. J Immunol, 2006, 177 (1): 40-44. DOI: 10.4049/jimmunol.177.1.40.

[24] ZHANG Y Q, LAZARUS J, STEELE N G, et al. Regulatory T-cell depletion alters the tumor microenvironment and accelerates pancreatic carcinogenesis [J]. Cancer Discov, 2020, 10 (3): 422-439. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0958.

[25] VONDERHEIDE R H, BEAR A S. Tumor-derived myeloid cell chemoattractants and T cell exclusion in pancreatic cancer [J]. Front Immunol, 2020, 11: 605619. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605619.

[26] WU Y Z, YI M, NIU M K, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy [J]. Mol Cancer, 2022, 21 (1): 184. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.

[27] THYAGARAJAN A, ALSHEHRI M S A, MILLER K L R, et al. Myeloid-derived suppressor cells and pancreatic cancer: implications in novel therapeutic approaches [J]. Cancers, 2019, 11 (11): 1627. DOI: 10.3390/cancers11111627.

[28] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. Trends Immunol, 2016, 37 (3): 208-220. DOI: 10.1016/j.it.2016.01.004.

[29] SHARMA V, SACHDEVA N, GUPTA V, et al. IL-6 is associated with expansion of myeloid-derived suppressor cells and enhanced immunosuppression in pancreatic adenocarcinoma patients [J]. Scand J Immunol, 2021, 94 (6): e13107. DOI: 10.1111/sji.13107.

[30] STROMNES I M, BROCKENBROUGH J S, IZERADJENE K, et al. Targeted depletion of an MDSC subset unmasks pancreatic ductal adenocarcinoma to adaptive immunity [J]. Gut, 2014, 63 (11): 1769-1781. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306271.

[31] GARGETT T, CHRISTO S N, HERCUS T R, et al. GM-CSF signalling blockade and chemotherapeutic agents act in concert to inhibit the function of myeloid-derived suppressor cells in vitro [J]. Clin Transl Immunology, 2016, 5 (12): e119. DOI: 10.1038/cti.2016.80.

[32] CASSETTA L, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages [J]. Curr Biol, 2020, 30 (6): R246-R248. DOI: 10.1016/j.cub.2020.01.031.

[33] WANG X F, LUO G T, ZHANG K D, et al. Correction: hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3Kγ to promote pancreatic cancer metastasis [J]. Cancer Res, 2020, 80 (4): 922. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3872.

[34] SHI C J, WASHINGTON M K, CHATURVEDI R, et al. Fibrogenesis in pancreatic cancer is a dynamic process regulated by macrophage-stellate cell interaction [J]. Lab Invest, 2014, 94 (4): 409-421. DOI: 10.1038/labinvest.2014.10.

[35] INCIO J, SUBOJ P, CHIN S M, et al. Metformin reduces desmoplasia in pancreatic cancer by reprogramming stellate cells and tumor-associated macrophages [J]. PLoS One, 2015, 10 (12): e0141392. DOI: 10.1371/journal.pone.0141392.

[36] LI N, LI Y, LI Z X, et al. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) recruits macrophage to activate pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (6): 799. DOI: 10.3390/ijms17060799.

[37] BARRY S T, GABRILOVICH D I, SANSOM O J, et al. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells [J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23 (4): 216-237. DOI: 10.1038/s41568-022-00546-2.

[38] ZHU Y, KNOLHOFF B L, MEYER M A, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models [J]. Cancer Res, 2014, 74 (18): 5057-5069. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3723.

[39] WANG K, HE H. Pancreatic tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1296: 243-257. DOI: 10.1007/978-3-030-59038-3_15.

[40] HIRTH M, GANDLA J, HÖPER C, et al. CXCL10 and CCL21 promote migration of pancreatic cancer cells toward sensory neurons and neural remodeling in tumors in mice, associated with pain in patients [J]. Gastroenterology, 2020, 159 (2): 665-681.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.037.

[41] XIANG Z J, HU T, WANG Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was associated with prognosis and immunomodulatory in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) [J].

Biosci Rep，2020，40（6）：BSR20201190. DOI：10.1042/BSR20201190.

[42] BRANDAU S，DUMITRU C A，LANG S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes［J］. Semin Immunopathol，2013，35（2）：163–176. DOI：10.1007/s00281-012-0344-6.

[43] MOLLINEDO F. Neutrophil degranulation，plasticity，and cancer metastasis［J］. Trends Immunol，2019，40（3）：228–242. DOI：10.1016/j.it.2019.01.006.

[44] MANTOVANI A，MARCHESI F，JAILLON S，et al. Tumor-associated myeloid cells：diversity and therapeutic targeting［J］. Cell Mol Immunol，2021，18（3）：566–578. DOI：10.1038/s41423-020-00613-4.

[45] CUI C，CHAKRABORTY K，TANG X A，et al. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis［J］. Cell，2021，184（12）：3163–3177.e21. DOI：10.1016/j.cell.2021.04.016.

[46] XUE R D，ZHANG Q M，CAO Q，et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity［J］. Nature，2022，612（7938）：141–147. DOI：10.1038/s41586-022-05400-x.

[47] JAILLON S，PONZETTA A，MITRI D D，et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy［J］. Nat Rev Cancer，2020，20（9）：485–503. DOI：10.1038/s41568-020-0281-y.

[48] CHEN Y，MCANDREWS K M，KALLURI R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts［J］. Nat Rev Clin Oncol，2021，18（12）：792–804. DOI：10.1038/s41571-021-00546-5.

[49] MUCCIOLO G，ARAOS HENRÍQUEZ J，JIHAD M，et al. EGFR-activated myofibroblasts promote metastasis of pancreatic cancer［J］. Cancer Cell，2024，42（1）：101–118.e11. DOI：10.1016/j.ccell.2023.12.002.

[50] FRANCESCONE R，CRAWFORD H C，VENDRAMINI-COSTA D B. Rethinking the roles of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer［J］. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2024，17（5）：737–743. DOI：10.1016/j.jcmgh.2024.01.022.

[51] ELYADA E，BOLISETTY M，LAISE P，et al. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts［J］. Cancer Discov，2019，9（8）：1102–1123. DOI：10.1158/2159-8290.CD-19-0094.

[52] XU W C，LIU J Z，ZHANG J L，et al. Tumor microenvironment crosstalk between tumors and the nervous system in pancreatic cancer：molecular mechanisms and clinical perspectives［J］. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2024，1879（1）：189032. DOI：10.1016/j.bbcan.2023.189032.

[53] BELFIORI G，CRIPPA S，FRANCESCA A，et al. Long-term survivors after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma：an actual 5-year analysis of disease-specific and post-recurrence survival［J］. Ann Surg Oncol，2021，28（13）：8249–8260. DOI：10.1245/s10434-021-10401-7.

[54] BERNARD V，SEMAAN A，HUANG J，et al. Single-cell transcriptomics of pancreatic cancer precursors demonstrates epithelial and microenvironmental heterogeneity as an early event in neoplastic progression［J］. Clin Cancer Res，2019，25（7）：2194–2205. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-18-1955.

[55] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK ELECTRONIC ADDRESS：ANDREW_AGUIRRE@DFCI HARVARD EDU，CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma［J］. Cancer Cell，2017，32（2）：185–203. e13. DOI：10.1016/j.ccell.2017.07.007.

[56] WITKIEWICZ A K，MCMILLAN E A，BALAJI U，et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets［J］. Nat Commun，2015，6：6744. DOI：10.1038/ncomms7744.

[57] MCINTYRE C A，LAWRENCE S A，RICHARDS A L，et al. Alterations in driver genes are predictive of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma［J］. Cancer，2020，126（17）：3939–3949. DOI：10.1002/cncr.33038.

[58] OU S I，JÄNNE P A，LEAL T A，et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib（MRTX849）in patients with advanced KRASG12C solid tumors（KRYSTAL-1）［J］. J Clin Oncol，2022，40（23）：2530–2538. DOI：10.1200/JCO.21.02752.

[59] BEKAII-SAAB T S，YAEGER R，SPIRA A I，et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation［J］. J Clin Oncol，2023，41（25）：4097–4106. DOI：10.1200/JCO.23.00434.

[60] HALLIN J，ENGSTROM L D，HARGIS L，et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients［J］. Cancer Discov，2020，10（1）：54–71. DOI：10.1158/2159-8290.CD-19-1167.

[61] LANMAN B A，ALLEN J R，ALLEN J G，et al. Discovery of a covalent inhibitor of KRASG12C（AMG 510）for the treatment of solid tumors［J］. J Med Chem，2020，63（1）：52–65. DOI：10.1021/acs.jmedchem.9b01180.

[62] STRICKLER J H，SATAKE H，GEORGE T J，et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer［J］. N Engl J Med，2023，388（1）：33–43. DOI：10.1056/NEJMoa2208470.

[63] LI S Q，BALMAIN A，COUNTER C M. A model for RAS mutation patterns in cancers：finding the sweet spot［J］. Nat Rev Cancer，2018，18（12）：767–777. DOI：10.1038/s41568-018-0076-6.

[64] WANG X L，ALLEN S，BLAKE J F，et al. Identification of MRTX1133，a noncovalent，potent，and selective KRASG12D inhibitor［J］. J Med Chem，2022，65（4）：3123–3133. DOI：10.1021/acs.jmedchem.1c01688.

[65] KEMP S B，CHENG N，MARKOSYAN N，et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer［J］. Cancer Discov，2023，13（2）：298–311. DOI：10.1158/2159-8290.CD-22-1066.

[66] HALLIN J，BOWCUT V，CALINISAN A，et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRASG12D inhibitor［J］. Nat Med，2022，28（10）：2171–2182. DOI：10.1038/s41591-022-02007-7.



[67] PANT S, WAINBERG Z A, WEEKES C D, et al. Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase 1 AMPLIFY-201 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 531-542. DOI: 10.1038/s41591-023-02760-3.

[68] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 546(7659): 498-503. DOI: 10.1038/nature22341.

[69] PHILIP P A, AZAR I, XIU J, et al. Molecular characterization of KRAS wild-type tumors in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(12): 2704-2714. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3581.

[70] VARGHESE A M, SINGH I, SINGH R, et al. Early-onset pancreas cancer: clinical descriptors, genomics, and outcomes[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(9): 1194-1202. DOI: 10.1093/jnci/djab038.

[71] QIN S K, LI J, BAI Y X, et al. Nimotuzumab plus gemcitabine for K-ras wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(33): 5163-5173. DOI: 10.1200/JCO.22.02630.

[72] BISHOP D T, DEMENAIS F, GOLDSTEIN A M, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(12): 894-903. DOI: 10.1093/jnci/94.12.894.

[73] KLEIN M E, KOVATCHEVA M, DAVIS L E, et al. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought[J]. Cancer Cell, 2018, 34(1): 9-20. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.023.

[74] QIAN Z R, RUBINSON D A, NOWAK J A, et al. Association of alterations in main driver genes with outcomes of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): e173420. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3420.

[75] PANAGIOTOU E, GOMATOU G, TRONTZAS I P, et al. Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors in solid tumors: a review of clinical trials[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(2): 161-192. DOI: 10.1007/s12094-021-02688-5.

[76] CHOU A, FROIO D, NAGRIAL A M, et al. Tailored first-line and second-line CDK4-targeting treatment combinations in mouse models of pancreatic cancer[J]. Gut, 2018, 67(12): 2142-2155. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315144.

[77] GOODWIN C M, WATERS A M, KLOMP J E, et al. Combination therapies with CDK4/6 inhibitors to treat KRAS-mutant pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2023, 83(1): 141-157. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0391.

[78] GOGGINS M, OVERBEEK K A, BRAND R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium[J]. Gut, 2020, 69(1): 7-17. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319352.

[79] BLANDINO G, AGOSTINO S D. New therapeutic strategies to treat human cancers expressing mutant p53 proteins[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 30. DOI: 10.1186/s13046-018-0705-7.

[80] BYKOV V J N, ERIKSSON S E, BIANCHI, et al. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 89-102. DOI: 10.1038/nrc.2017.109.

[81] LINDEMANN A, PATEL A A, SILVER N L, et al. COTI-2, A novel thiosemicarbazone derivative, exhibits antitumor activity in HNSCC through p53-dependent and-independent mechanisms[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(18): 5650-5662. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0096.

[82] TODORIC J, ANTONUCCI L, CARO G D, et al. Stress-activated NRF2-MDM2 cascade controls neoplastic progression in pancreas[J]. Cancer Cell, 2017, 32(6): 824-839.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.10.011.

[83] RINGSHAUSEN I, O'SHEA C C, FINCH A J, et al. Mdm2 is critically and continuously required to suppress lethal p53 activity in vivo[J]. Cancer Cell, 2006, 10(6): 501-514. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.10.010.

[84] WANG W, QIN J J, VORUGANTI S, et al. Discovery and characterization of dual inhibitors of MDM2 and NFAT1 for pancreatic cancer therapy[J]. Cancer Res, 2018, 78(19): 5656-5667. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3939.

[85] WANG W, QIN J J, VORUGANTI S, et al. Identification of a new class of MDM2 inhibitor that inhibits growth of orthotopic pancreatic tumors in mice[J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 893-902.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.001.

[86] KONOPLEVA M, MARTINELLI G, DAVER N, et al. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy[J]. Leukemia, 2020, 34(11): 2858-2874. DOI: 10.1038/s41375-020-0949-z.

[87] HAHN S A, SCHUTTE M, HOQUE A T, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1[J]. Science, 1996, 271(5247): 350-353. DOI: 10.1126/science.271.5247.350.

[88] BIANKIN A V, MOREY A L, LEE C S, et al. DPC4/Smad4 expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(23): 4531-4542. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.063.

[89] WANG F, XIA X J, YANG C Y, et al. SMAD4 gene mutation renders pancreatic cancer resistance to radiotherapy through promotion of autophagy[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3176-3185. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3435.

[90] HONG E, PARK S, OOSHIMA A, et al. Inhibition of TGF-β signalling in combination with nal-IRI plus 5-Fluorouracil/Leucovorin suppresses invasion and prolongs survival in pancreatic tumour mouse models[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2935. DOI: 10.1038/s41598-020-59893-5.

[91] DEY P, BADDOUR J, MULLER F, et al. Genomic deletion of malic enzyme 2 confers collateral lethality in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 542(7639): 119-123. DOI: 10.1038/nature21052.

[92] QI C S, GONG J F, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. Nat Med, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-

01800-8.

[93] SHITARA K，LORDICK F，BANG Y J，et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive，HER2-negative，untreated，locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma（SPOTLIGHT）：a multicentre，randomised，double-blind，phase 3 trial［J］. Lancet，2023，401（10389）：1655-1668. DOI：10.1016/S0140-6736（23）00620-7.

[94] SHAH M A，SHITARA K，AJANI J A，et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma：the randomized，phase 3 GLOW trial［J］. Nat Med，2023，29（8）：2133-2141. DOI：10.1038/s41591-023-02465-7.

[95] BAUM R P，SINGH A，SCHUCHARDT C，et al. 177Lu-3BP-227 for neurotensin receptor 1-targeted therapy of metastatic pancreatic adenocarcinoma：first clinical results［J］. J Nucl Med，2018，59（5）：809-814. DOI：10.2967/jnumed.117.193847.

[96] HURTADO DE MENDOZA T，MOSE E S，BOTTA G P，et al. Tumor-penetrating therapy for β5 integrin-rich pancreas cancer［J］. Nat Commun，2021，12（1）：1541. DOI：10.1038/s41467-021-21858-1.

[97] DEAN A，GILL S，MCGREGOR M，et al. Dual αV-integrin and neuropilin-1 targeting peptide CEND-1 plus nab-paclitaxel and gemcitabine for the treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma：a first-in-human，open-label，multicentre，phase 1 study［J］. Lancet Gastroenterol Hepatol，2022，7（10）：943-951. DOI：10.1016/S2468-1253（22）00167-4.

[98] KARAMITOPOULOU E，ANDREOU A，PAHUD DE MORTANGES A，et al. PD-1/PD-L1-associated immunoarchitectural patterns stratify pancreatic cancer patients into prognostic/predictive subgroups［J］. Cancer Immunol Res，2021，9（12）：1439-1450. DOI：10.1158/2326-6066.CIR-21-0144.

[99] MCGUIGAN A J，COLEMAN H G，MCCAIN R S，et al. Immune cell infiltrates as prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma：a systematic review and meta-analysis［J］. J Pathol Clin Res，2021，7（2）：99-112. DOI：10.1002/cjp2.192.

[100] LUCHINI C，BROSENS L A A，WOOD L D，et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability：histology，molecular pathology and clinical implications［J］. Gut，2021，70（1）：148-156. DOI：10.1136/gutjnl-2020-320726.

[101] TERRERO G，DATTA J，DENNISON J，et al. Ipilimumab/nivolumab therapy in patients with metastatic pancreatic or biliary cancer with homologous recombination deficiency pathogenic germline variants［J］. JAMA Oncol，2022，8（6）：1-3. DOI：10.1001/jamaoncol.2022.0611.

[102] O'REILLY E M，OH D Y，DHANI N，et al. Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma：a phase 2 randomized clinical trial［J］. JAMA Oncol，2019，5（10）：1431-1438. DOI：10.1001/jamaoncol.2019.1588.

[103] YANG H S，ZHANG X Z，LAO M Y，et al. Targeting ubiquitin-specific protease 8 sensitizes anti-programmed death-ligand 1 immunotherapy of pancreatic cancer［J］. Cell Death Differ，2023，30（2）：560-575. DOI：10.1038/s41418-022-01102-z.

[104] DUAN Y，ZHANG X Z，YING H G，et al. Targeting MFAP5 in cancer-associated fibroblasts sensitizes pancreatic cancer to PD-L1-based immunochemotherapy via remodeling the matrix［J］. Oncogene，2023，42（25）：2061-2073. DOI：10.1038/s41388-023-02711-9.

[105] LI P，ROZICH N，WANG J X，et al. Anti-IL-8 antibody activates myeloid cells and potentiates the anti-tumor activity of anti-PD-1 antibody in the humanized pancreatic cancer murine model［J］. Cancer Lett，2022，539：215722. DOI：10.1016/j.canlet.2022.215722.

[106] LUO W H，YANG G，LUO W T，et al. Novel therapeutic strategies and perspectives for metastatic pancreatic cancer：vaccine therapy is more than just a theory［J］. Cancer Cell Int，2020，20：66. DOI：10.1186/s12935-020-1147-9.

[107] MIDDLETON G，SILCOCKS P，COX T，et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer（TeloVac）：an open-label，randomised，phase 3 trial［J］. Lancet Oncol，2014，15（8）：829-840. DOI：10.1016/S1470-2045（14）70236-0.

[108] JO J H，KIM Y T，CHOI H S，et al. Efficacy of GV1001 with gemcitabine/capecitabine in previously untreated patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma having high serum eotaxin levels（KG4/2015）：an open-label，randomised，Phase 3 trial［J］. Br J Cancer，2024，130（1）：43-52. DOI：10.1038/s41416-023-02474-w.

[109] ŁUKSZA M，SETHNA Z M，ROJAS L A，et al. Neoantigen quality predicts immunoediting in survivors of pancreatic cancer［J］. Nature，2022，606（7913）：389-395. DOI：10.1038/s41586-022-04735-9.

[110] ROJAS L A，SETHNA Z，SOARES K C，et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer［J］. Nature，2023，618（7963）：144-150. DOI：10.1038/s41586-023-06063-y.

[111] JUNE C H，O'CONNOR R S，KAWALEKAR O U，et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer［J］. Science，2018，359（6382）：1361-1365. DOI：10.1126/science.aar6711.

[112] BEATTY G L，O'HARA M H，LACEY S F，et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial［J］. Gastroenterology，2018，155（1）：29-32. DOI：10.1053/j.gastro.2018.03.029.

[113] BAGLEY S J，O'ROURKE D M. Clinical investigation of CAR T cells for solid tumors：lessons learned and future directions［J］. Pharmacol Ther，2020，205：107419. DOI：10.1016/j.pharmthera.2019.107419.

[114] MIAO L L，ZHANG J，ZHANG Z C，et al. A bibliometric and knowledge-map analysis of CAR-T cells from 2009 to



2021［J］. Front Immunol，2022，13：840956. DOI：10.3389/fimmu.2022.840956.

［115］LIN D N，SHEN Y N，LIANG T B. Oncolytic virotherapy：basic principles，recent advances and future directions［J］. Signal Transduct Target Ther，2023，8（1）：156. DOI：10.1038/s41392-023-01407-6.

［116］LIU S Y，LI F，MA Q Q，et al. OX40L-armed oncolytic virus boosts T-cell response and remodels tumor microenvironment for pancreatic cancer treatment［J］. Theranostics，2023，13（12）：4016-4029. DOI：10.7150/thno.83495.

［117］NELSON A，GEBREMESKEL S，LICHTY B D，et al. Natural killer T cell immunotherapy combined with IL-15-expressing oncolytic virotherapy and PD-1 blockade mediates pancreatic tumor regression［J］. J Immunother Cancer，2022，10（3）：e003923. DOI：10.1136/jitc-2021-003923.

［118］NEJMAN D，LIVYATAN I，FUKS G，et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria［J］. Science，2020，368（6494）：973-980. DOI：10.1126/science.aay9189.

［119］RIQUELME E，ZHANG Y，ZHANG L L，et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes［J］. Cell，2019，178（4）：795-806.e12. DOI：10.1016/j.cell.2019.07.008.

［120］TEMPERO M A，MALAFA M P，AL-HAWARY M，et al. Pancreatic adenocarcinoma，version 2.2021，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. J Natl Compr Canc Netw，2021，19（4）：439-457. DOI：10.6004/jnccn.2021.0017.

（收稿日期：2024-05-15；修回日期：2024-07-03）

（本文编辑：贾萌萌）